

LA DECADA DEL CEREBRO

Discurso leído por el Académico-Electo

Ilmo Sr. Dr. JOSE REGIDOR GARCIA

en el acto de su recepción el día 15 de Diciembre de 1993

DISCURSO DE CONTESTACION

por el Académico Numerario

Ilmo Sr. Dr. JUAN JOSE BACALLADO ARANEGA

LA DÉCADA DEL CEREBRO

José Regidor García

Para disipar los terrores, esas tinieblas del espíritu, no se necesita de los rayos del sol ni de los trazos luminosos del día, sino del estudio racional de la Naturaleza.

LUCRECIO: De Rerum Natura, libro II.

Uno de los hechos más relevantes del año 1.989 fue, sin duda, la decisión del Congreso de los Estados Unidos de América de declarar la década de los noventa como la **DECADA DEL CEREBRO** (Decade of the Brain).

Esta histórica resolución fue la conclusión de una campaña emprendida, hace ahora más de cinco años, por un grupo de neurocientíficos norteamericanos, empeñados en dar a conocer el cerebro y la importancia que para la humanidad tiene el profundizar en su conocimiento mediante la investigación científica.

En la Resolución del Congreso de los Estados Unidos, los legisladores plasmaron las razones que motivaron su decisión que, entre otras, quedaron reflejadas en los siguientes considerandos que transcribimos en traducción literal:

Considerando que se estima que el tratamiento, rehabilitación y costos relacionados con los trastornos, enfermedades e incapacidades que afectan al cerebro representan un monto anual de \$350.000.000.000.- (¡aproximadamente 40 BILLONES de pesetas!) ...

Considerando que los ciudadanos de la Nación deben ser conscientes de los estimulantes avances de la investigación sobre el cerebro y de la disponibilidad de tratamientos efectivos para las enfermedades e incapacidades que afectan al cerebro

...

Texto del discurso pronunciado por el Dr. D. José Regidor García en Las Palmas de Gran Canaria (15-12-93).

Considerando que la comprensión de la realidad del Sistema Nervioso aguarda en la frontera de la innovación tecnológica ...

Considerando que el estudio del cerebro implica el esfuerzo multidisciplinario de científicos procedentes de áreas tan diversas como la Fisiología, Bioquímica, Psicología, Psiquiatría, Biología Molecular, Anatomía, Medicina, Genética, y muchos otros más que están trabajando para conseguir el objetivo común de un mejor conocimiento de la estructura del cerebro y cómo influye en nuestro desarrollo, salud y comportamiento; ...

Es importante destacar el claro objetivo propagandístico de la DECADA DEL CEREBRO. Se trata de dar a conocer a los ciudadanos lo que se sabe actualmente del cerebro, de su estructura y de cómo funciona y también, los conocimientos que actualmente se tienen de las causas de muchas de sus enfermedades y de los remedios de que se dispone para su recuperación. Es, en todo caso, una decidida apuesta por la esperanza basada en la razón.

¿Es necesario a las puertas del siglo XXI dar a conocer el Sistema Nervioso?. Cuando en 1825 el célebre frenólogo Franz J. Gall sentenció que: *"El Sistema Nervioso se ha conocido con una lentitud que sólo se explica por las numerosas dificultades que siempre se han opuesto a su investigación"*, no hacía más que constatar las vicisitudes históricas que ha sufrido el estudio del Sistema Nervioso.

Remontándonos en la historia de la humanidad, los primeros datos acerca del cerebro proceden del papiro Edwin Smith redactado hacia el año 3000 a.C. En él aparece el jeroglífico que representa al cerebro y hace la primera descripción de



cómo es el aspecto externo del cerebro cuando en su caso número 6 dice: "... al saltar la caja craneana deja al descubierto unas arrugas semejantes a las que se forman sobre el cobre en fusión ..."; pero además, queda manifiesta la sorpresa del autor al observar como lesiones en el cráneo o en el cuello afectan al habla o al control del movimiento de las extremidades, como queda reflejado en el caso número 8: "... el hombre tiene una herida en el cráneo, va acompañada de una desviación de los globos oculares y el enfermo camina arrastrando el pie ...", y en el caso número 31: "... el enfermo tiene una dislocación de las vértebras del cuello; está inconsciente de los dos brazos y de las dos piernas, su falo está en erección y orina y eyacula sin saberlo ..."

A pesar de estas observaciones, tanto para los egipcios como para las otras grandes culturas de la época: la mesopotámica y la hebrea, es el corazón la fuente de la vida y el que entraña los sentimientos y la inteligencia.

Son los griegos presocráticos y principalmente DEMOCRITO, quien considera que la sensación y el pensamiento tienen una base material que depende de una variedad especial de átomos finos, pulidos y redondos. De forma notable DEMOCRITO sitúa el pensamiento en el cerebro y deja prefigurada en su concepción la noción de actividad nerviosa.

Más tarde, Hipócrates y sus discípulos consolidan y enriquecen la tesis de Demócrito mediante la observación clínica. La medicina hipocrática -que sin duda merece el calificativo de científica-, establece la distinción entre enfermedades neurológicas y enfermedades mentales, atribuyéndoles un origen cerebral. Su tratado "Sobre la enfermedad sagrada", nombre con el que era conocida la epilepsia, es un claro ejemplo de los esfuerzos del sabio griego por desterrar la superstición y el mito en el estudio de la enfermedad. De forma notable, Hipócrates sentenció:

" El hombre debe saber que del cerebro y sólo del cerebro, surgen nuestros placeres, alegrías, risas y bromas, así como nuestras tristezas, dolores, penas y lágrimas. Gracias à él, nosotros pensamos, vemos, oímos y distinguimos lo feo de lo hermoso, lo malo de lo bueno, lo agradable de lo desagradable,... Pero, siempre que el cerebro esté sano, el hombre puede pensar correctamente. "

Platón, con su teoría de las tres partes del alma, continúa y desarrolla las tesis presocráticas separando la parte intelectual que queda localizada en la cabeza, de la irascible y de la concupiscible. La tesis cefalocentrista según la cual el pensamiento se sitúa en el cerebro del hombre alcanza con los hipocráticos y con Platón su formulación explícita.

Aristoteles llega a conclusiones diferentes. Haciendo uso del método científico, pero careciendo de los medios para acceder a la correcta interpretación de los hechos, no presta atención a la presencia de los nervios pero, observa la distribución de los vasos sanguíneos en el organismo y su convergencia en el corazón por lo que reactualizando a los antiguos mesopotámicos, hebreos y griegos, asevera que el corazón es la sede de las sensaciones, las pasiones y la inteligencia. Su observación de que *"De todos los animales el hombre es el que tiene el cerebro más grande en proporción a su tamaño"*, no fue argumento suficiente más que para considerar que el papel de ese órgano era primordialmente procurar la refrigeración del cuerpo. Avalada por el enorme prestigio de Aristoteles, la tesis cardiocentrista gozó del favor de la mayoría de los pensadores y su influencia se extendió durante siglos a través de la Escolástica cristiana.

Sin embargo, la medicina griega siguió fiel a los postulados de Hipocrates y en Alejandría HEROFILO y ERASISTRATO inauguran la disección del cuerpo humano. Estudian cuidadosamente el cerebro, sus componentes principales, describen los ventrículos cerebrales y distinguen entre nervios motores y nervios sensitivos. (¡HEMOS DE ESPERAR AL SIGLO XVII PARA RECUPERAR ESOS CONOCIMIENTOS!).

Quinientos años más tarde, GALENO instauro la experimentación en el estudio del cerebro. Desarrolla la noción de *"Pneuma Psiquico"* que es producido y almacenado por los ventrículos cerebrales a los que considera el órgano del alma.

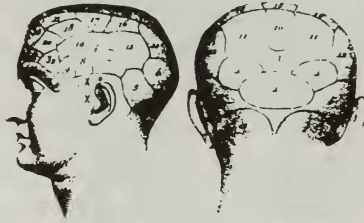
Este concepto es rescatado por los padres de la Iglesia, Nemesio y San Agustín, los cuales localizan en los ventrículos las facultades del alma: imaginación, razón y memoria, estableciendo el primer mapa de localización topográfica de funciones cerebrales.



Hemos de dar un increíble salto en el tiempo y esperar al siglo XVI, con el Renacimiento, para que los eruditos se vuelvan a interesar por el cerebro; aunque sólo sea desde una perspectiva anatómica, como queda reflejado por ejemplo en las magníficas láminas de VESALIO.



La relación entre estructura y función cerebral fue retomada a principios del siglo XIX por el médico y anatomista GALL el cual, en el diseño de su Frenología, intenta localizar 27 facultades anímicas en otras tantas áreas cerebrales que, según él, se reflejaban en el cráneo.



Más tarde, los estudios llevados a cabo por Fleurens, Broca y finalmente Brodman llevan al establecimiento de las 52 áreas corticales que actualmente reconocemos.

Si difícil ha sido para la humanidad asumir el reconocimiento del cerebro como el órgano del pensamiento, ¿qué decir de la dificultad para demostrar su organización celular?. En efecto, aunque los primeros microscopistas (Malpighi en 1685; van Leeuwenhoek en 1718 o Dutrochet en 1824), realizan descripciones de estructuras nerviosas, no es sino hasta 1865 cuando, gracias a Deiters, se propone la imagen que en la actualidad tenemos de la célula nerviosa (constituida por un cuerpo celular con el citoplasma y el núcleo del que surgen varias ramificaciones gruesas, las dendritas y una fina prolongación más larga: el cilindro-eje o axón).

A pesar de ello, la teoría reticularista iniciada por Gerlach y seguida por Golgi que consideraba la constitución del tejido nervioso como una red continua y unitaria, gozó durante un tiempo del favor de muchos investigadores. La

contestación a esa concepción de la organización del tejido nervioso provino de dos suizos: el embriólogo His y el psiquiatra Forel, los cuales proponían que las células nerviosas, como el resto de las células del organismo, mantenían su integridad e individualidad. Ramón y Cajal rebatía ardientemente la teoría de Gerlach y Golgi, demostrando de manera definitiva la existencia de la célula nerviosa, (para la que Waldeyer en 1890 acuñó el término de "*neurona*"), como individualidades con entidad propia: "*Individualidades en número inmenso, las neuronas, completamente independientes, simplemente en contacto las unas con las otras, constituyen el sistema nervioso.*"

Es en pleno siglo XX, con la publicación en 1933 por Cajal de su libro "*¿Neuronismo o reticularismo?*", cuando la Teoría Celular enunciada casi un siglo antes por Schleiden y Schwann se podía extender a todos los tejidos incluyendo el nervioso.

Si en la historia de la humanidad determinados descubrimientos fueron hitos fundamentales en el conocimiento humano, -recuérdese lo que significaron las aportaciones de Copernico, de Newton, de Mm. Curie, de Darwin o de Watson y Crick por citar algunos-, las aportaciones de Santiago Ramón y Cajal al estudio del Sistema Nervioso hay que encuadrarlas dentro de esa especial categoría. En efecto, fue a partir de Cajal cuando un "*nuevo horizonte*" se abrió ante los investigadores del sistema nervioso y los clínicos. En síntesis, a Ramón y Cajal debemos la confirmación fundamental de la neurona como célula nerviosa, interrelacionada a través de los contactos sinápticos entre sí, para constituir los diferentes centros nerviosos responsables de la actividad cerebral.

La teoría neuronal proporcionó además, el substrato donde engarzar los conocimientos que, tras el descubrimiento de la "*electricidad animal*" por Galvani en 1786, supuso el nacimiento de la electrofisiología, encargada de estudiar las corrientes nerviosas, impulsos eléctricos que circulan por los nervios, los cuales pueden ser registrados y medidos y que son una muestra de la actividad nerviosa.

Paralelamente, las hipótesis a favor de que algún tipo de mecanismo químico debía estar relacionado con la actividad neuronal, se va abriendo paso progresivamente en el pensamiento científico. En este campo, las aportaciones de Claude Bernard fueron decisivas, pues con su análisis experimental del modo de acción de las sustancias tóxicas y medicamentosas puso la base sobre la que se construyó la moderna farmacología, fructificando en 1904 con el descubrimiento por Elliot de la adrenalina que "... *podría ser el estimulante químico segregado cada vez que el influjo nervioso llega a la periferia.*". La adrenalina y la acetilcolina descubierta poco después, fueron reconocidas como las primeras sustancias químicas producidas por las neuronas: los neurotransmisores, gracias a las cuales es posible la comunicación interneuronal.

El enorme desarrollo de la neurofarmacología, el progresivo descubrimiento de nuevas sustancias activas sintetizadas por las neuronas y de la forma como éstas actúan en el sistema nervioso, así como el cada vez más detallado conocimiento de su localización y de sus relaciones, hacen que los "*espíritus animales*" de los antiguos griegos se identifiquen con el movimiento de los átomos y moléculas; ó, que el "*pneuma*" de Galeno, se descomponga en flujo de iones o de segundos mensajeros, en la relación de los neurotransmisores con sus receptores. De tal forma, que para la moderna Neurociencia, el sistema nervioso ya no es más un terreno ignoto apto sólo para la especulación, sino el substrato orgánico donde la Biología Celular y Molecular con sus poderosas herramientas experimentales están actuando infatigablemente.

Si las aportaciones de Ramón y Cajal fueron la piedra angular de los modernos estudios del cerebro, las de Hubel y Wiesel (Premio Nobel de Medicina en 1981) han sido ejemplo de las nuevas maneras de abordar el análisis del Sistema Nervioso. Dejando a un lado sus precisas contribuciones al conocimiento del sistema visual y a la funcionalidad de las neuronas que lo componen, hemos de considerar a Hubel y Wiesel, en cierto sentido, entre los "*responsables*" de lo que en la actualidad conocemos como "NEUROCIENCIA". En pocas palabras, podemos definir la Neurociencia como el estudio interdisciplinario del Sistema Nervioso. Se trata, por tanto, de abordar cada uno de los problemas e incógnitas que hay

planteados sobre el cerebro desde todos los puntos de vista posibles: anatómico, fisiológico, farmacológico, funcional y clínico; en otras palabras, un abordamiento biológico integral. Se trata pues, de trabajar en equipos multidisciplinarios donde cada miembro aporte su visión al problema común. El salto cualitativo es de tal magnitud, que los resultados están indicándonos que es ahora cuando verdaderamente tenemos esperanza de comenzar a conocer el cerebro y como consecuencia de ello, la probable solución a muchas de las enfermedades neurológicas y psiquiátricas que aquejan a la Humanidad.

De entre la multitud de temas relacionados con el Sistema Nervioso, quisiera detenerme, aunque brevemente, en dos de ellos por los que estamos particularmente interesados y a los que dedicamos buena parte de nuestra tarea universitaria.

El primero tiene que ver con el estudio de los procesos de envejecimiento cerebral en general y con la demencia senil o enfermedad de Alzheimer en particular.

Hace ahora más de 80 años, el médico alemán Alois Alzheimer realizó la precisa descripción de los síntomas de la enfermedad que aquejaba a una de sus pacientes y que, progresivamente la conducía a la demencia. Alzheimer realizó un minucioso seguimiento de la enfermedad, lo que le llevó incluso a estudiar el cerebro de la paciente tras su fallecimiento. Describió la atrofia cerebral característica de estos enfermos y la presencia en el tejido nervioso de unos acúmulos anormales a los que denominó: "*Placas seniles*".

Hoy en día, la importancia de la enfermedad de Alzheimer en la sociedad occidental es cada vez mayor, dado el favorable incremento en las expectativas de vida. Con ello, la incidencia de la enfermedad de Alzheimer se incrementa de forma tal que puede llegar a ser del 40-50% entre los individuos de más de 90 años.

Sin saber todavía la etiología de la enfermedad, conocemos, sin embargo, las áreas cerebrales que quedan afectadas. Estas se caracterizan por la acumulación en

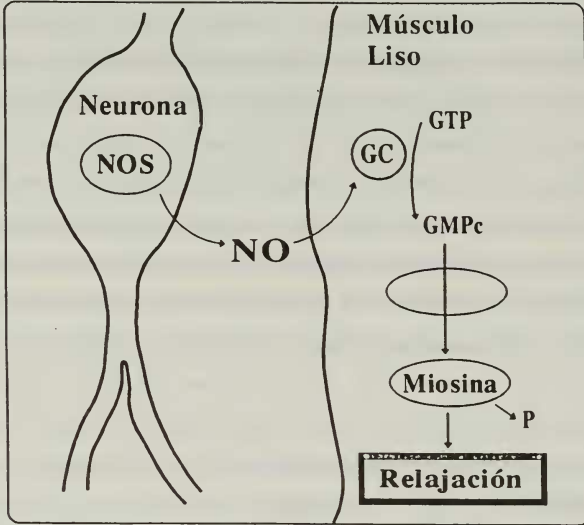
ellas de una proteína particular denominada "*beta-amiloide*", tanto en las placas seniles - alterando el normal funcionamiento cerebral, afectando a la memoria, etc.-, como en las paredes de los vasos sanguíneos, afectando a la circulación sanguínea cerebral.

La proteína beta-amiloide es, en realidad, una parte de una proteína (la APP o proteína precursora del amiloide), producida regularmente por las neuronas y cuyo procesamiento normal por una proteasa -que deja un fragmento ligado a la membrana neuronal y otro libre en la matriz extracelular- es esencial para el buen funcionamiento nervioso. Sin embargo, por causas desconocidas esa proteína es procesada erróneamente en los enfermos de Alzheimer, en los que se produce una fragmentación anómala, acumulándose entonces en el espacio extracelular el fragmento que conocemos como beta-amiloide. Aunque la acumulación de amiloide en el cerebro de los enfermos de Alzheimer es una nota destacada, existen dudas de que ello sea la causa fundamental de la enfermedad. No obstante, el recientísimo descubrimiento de que las personas que portan de manera homocigota el gen que codifica un tipo de apolipoproteína, la E4, tienen un riesgo incrementado de padecer Alzheimer y que ello se debe a que en esas personas la apolipoproteína E4 facilita o acelera la acumulación del beta-amiloide, está aportando nuevos datos acerca de cómo se establece y desarrolla la enfermedad a nivel celular. Pero, al mismo tiempo ha suministrado una herramienta de extraordinario valor, dado que ha permitido por primera vez la aplicación de una prueba fiable con valor pronóstico

Por último, no quisiera finalizar mi reflexión sobre el sistema nervioso sin mencionar uno de los más recientes descubrimientos biológicos. Nos estamos refiriendo a la acción que un gas, el óxido nítrico (NO), realiza como mensajero celular.

A finales de los años ochenta, se descubrió por Moncada y colaboradores, que el propuesto "*Factor relajante derivado del endotelio*", responsable de la vasodilatación era, sorprendentemente, un gas: el NO, que producido por las células del endotelio vascular a partir de L-arginina (la ruta L-arginina-NO), difundía

Basado en estos datos y en nuestros propios resultados, hemos propuesto -en colaboración con los doctores Divac, de la Universidad de Copenhague, y Edvinsson, de la Universidad sueca de Lund-, que ciertas neuronas corticales, productoras de NO, pueden jugar un importante papel en el control fino de la vasodilatación cerebral.



Debemos destacar aquí, que con el estudio del NO se describe por primera vez la acción de un mensajero celular retrógrado, que producido por la neurona postsináptica tras su activación por la presináptica, pueda ejercer su acción sobre ésta última, modificando así su actividad. ¡Este tipo de acción fue propuesto por Hebb en 1949!.

La actividad del NO en el cerebro está siendo investigada intensamente, y su relación con el glutamato, el neurotransmisor excitador más abundante en el cerebro, junto a su actividad retrógrada, hacen que se le considere implicado en fenómenos de la trascendencia de la plasticidad neuronal, la memoria, así como en

procesos de citotoxicidad tras episodios de hipoxia e isquemia. En tal sentido parece establecido, según los resultados obtenidos mediante experimentos fisiológicos, farmacológicos y de comportamiento, que el NO está efectivamente involucrado en los procesos de aprendizaje y de memoria. El hecho de que el área cerebral directamente implicada en esos procesos, el hipocampo, presentara un bajo número de neuronas productoras de NO, ha planteado un problema de interpretación de esos resultados. No obstante, experimentos realizados por nuestro grupo están poniendo de manifiesto la posibilidad de que sean las neuronas piramidales del asta de Ammon las encargadas de producir el NO, con la particularidad de que el enzima no se encuentre en esas células de modo constitutivo sino inducido.

A pesar de los rápidos avances ocurridos en esta materia, nada sabemos aún del papel que el NO puede jugar presinápticamente.

Finalmente, puesto que la mayoría de los pacientes afectados presentan alteraciones que provocan algún tipo de incapacidad física y/o mental con una notable incidencia personal y familiar, debemos recalcar que son, sobre todo, razones humanitarias las que justifican nuestra dedicación al estudio del "*Sistema Nervioso*".